



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第1730号
学位記番号	第1227号
氏名	打田 佑人
授与年月日	令和2年3月25日
学位論文の題名	<p>Voxel-based quantitative susceptibility mapping in Parkinson's disease with mild cognitive impairment (パーキンソン病に伴う認知機能障害を対象としたボクセルベース QSM 解析)</p> <p>Mov Disord 2019; 34(8):1164-1173</p>
論文審査担当者	主査： 間瀬 光人

【背景と研究目的】

パーキンソン病に伴う認知機能障害を早期に診断する画像法は確立されていない。本症の主たる病態は、 α -シヌクレインの脳皮質への凝集と蓄積である。一方、定量的磁化率画像 (Quantitative Susceptibility Mapping, QSM) は、MRI の新しい画像処理法であり、脳内の鉄沈着による磁化率変化を定量的に計測することができる。私たちは、 α -シヌクレインが鉄を介して凝集する分子機序に着目し、QSM を本症の早期診断に応用できないかと考えた。さらに全脳の鉄沈着の分布を網羅的に画像統計解析するため、ボクセルベース QSM 解析を新たに開発した。本研究の目的は、ボクセルベース QSM 解析を用いて、パーキンソン病に伴う認知機能障害と脳内鉄沈着の関係を明らかにし、本手法がパーキンソン病に伴う認知機能障害の早期診断に役立つ画像バイオマーカーであることを証明することである。

【方法】

1) ボクセルベース QSM 解析の考案

私たちは、Voxel Based Morphometry (VBM) と QSM を組み合わせたボクセルベース QSM 解析を新たに開発した。本手法では 1 回の撮像で脳の形態画像と位相画像を同時に得ることができ、VBM と QSM による解析を並行して行うことができる。さらに全脳の磁化率をボクセル毎に得られることから、脳皮質を含んだ網羅的な画像統計解析が可能になる。

2) パーキンソン病を対象とした横断研究

名古屋市立大学病院に通院中のパーキンソン病と診断されている患者で本研究の同意が得られたものを対象に、パーキンソン病に伴う軽度認知機能障害 (Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment, PD-MCI) の臨床診断基準に従い、Montreal Cognitive Assessment (MoCA) による認知機能検査を施行した。その結果から、PD-MCI 群と、正常な認知機能であるパーキンソン病 (Parkinson's Disease with Normal Cognition, PD-NC) 群に分類し、また、年齢をマッチさせた健常高齢者を健常コントロール (Healthy Control, HC) 群として、症例を登録した。評価項目は、画像検査として MRI による VBM や QSM を、行動学的検査として Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) part III による運動機能や、Open Essence による嗅覚を評価した。各群間における画像統計解析と、認知機能や行動学的検査との相関解析を行った。

【結果】

1) ボクセルベース QSM 解析の妥当性の証明

パーキンソン病患者における従来からの QSM 解析では、運動機能に関係する基底核において、鉄沈着量の増加が認められた。一方で、脳皮質への鉄沈着は基底核に比べると絶対量が少ないことや、画像処理時に生じる頭蓋骨のアーチファクトによる影響から、脳表での磁化率の計測は困難であった。ボクセルベース QSM 解析で得られる磁化率の妥当性に関して、健常群の撮像において、従来法から得られる磁化率と一致することを確認した。

2) ボクセルベース QSM 解析を用いた横断研究の結果

PD-MCI 群において、鉄沈着量が有意に増加している領域が、基底核 (被殻・淡蒼球・尾状核) や脳皮質 (中側頭回・楔前部・扁桃核) において認められた。さらに被殻は UPDRS part III と、扁桃核は Open Essence とそれぞれ正の相関関係を認めた。

【考察】

本研究における革新的な点は以下の二点である。一点目は、脳内磁化率変化の網羅的な画像統計解析を可能にするボクセルベース QSM 解析を新たに開発したことである。これにより従来は困難であった脳表における磁化率の定量解析が可能になった。二点目は、このボクセルベース QSM 解析を用いてパーキンソン病患者を対象に横断研究を実施し、異常な脳内鉄沈着が軽度認知機能障害の段階からすでに生じていることを明らかにしたことである。さらに鉄沈着が認められた領域は、認知機能や運動機能、嗅覚機能に関与していた。以上より、ボクセルベース QSM 解析は、パーキンソン病に伴う認知機能障害の早期診断に役立つ画像バイオマーカーとして有用であると考えられた。生体脳での α -シヌクレインの画像化が困難である現在、本研究の位置づけは、極めて重要である。

論文審査の結果の要旨

【背景と研究目的】

パーキンソン病に伴う認知機能障害を早期に診断する画像法は確立されていない。本症の背景病理は、 α -シヌクレイン凝集と大脳皮質への蓄積である。一方、定量的磁化率画像（Quantitative Susceptibility Mapping、QSM）は、脳内の鉄沈着による磁化率変化を定量的計測可能とした新たなMRI画像処理法である。私たちは、全脳の鉄沈着の分布を網羅的に画像統計解析するためのボクセルベースQSM解析を新たに開発した。本研究は、パーキンソン病背景病理が鉄沈着を介した α -シヌクレイン凝集であることから、ボクセルベースQSM解析により①認知機能障害と脳内鉄沈着領域の相関性、②認知機能障害出現の早期診断画像バイオマーカーであることを証明することを目的とした。

【方法】

1) ボクセルベースQSM解析の考案

1回の撮像で脳の形態画像と位相画像を同時に得ることができることに着目し、Voxel Based Morphometry（VBM）とQSMを組み合わせたボクセルベースQSM解析を新たに開発した。本手法では、全脳の磁化率をボクセル毎に得られることから、大脳皮質を含んだ網羅的な画像統計解析が可能になる。

2) パーキンソン病を対象とした横断研究

2016-2018年に名古屋市立大学病院に通院するパーキンソン病患者から文章同意が得られたものを対象とした。既報告を基に、Montreal Cognitive Assessment（MoCA）および家族からの聴取により臨床的に、正常な認知機能群（Parkinson's Disease with Normal Cognition、PD-NC 22名）群、軽度認知機能障害群（Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment、PD-MCI 24名）および年齢をマッチさせた健常高齢者群（Healthy Control、HC 20名）を登録した。評価項目は、行動学的検査としてUnified Parkinson Disease Rating Scale（UPDRS）part III、Trail making test、Rigid span backward、Stroop testおよびOpen Essenceによる嗅覚を評価した。画像評価VBM-QSMを全例において施行し、画像統計解析と、認知機能や行動学的検査との相関解析を行った。

【結果】

1) ボクセルベースQSM解析の妥当性の証明

パーキンソン病患者における従来からのQSM解析では、運動機能に関係する基底核において、鉄沈着量の増加が認められた。一方で、大脳皮質への鉄沈着は基底核に比べると絶対量が少ないことや、画像処理時に生じる頭蓋骨のアーチファクトによる影響から、脳表での磁化率の計測は困難であった。ボクセルベースQSM解析で得られる磁化率の妥当性に関して、健常群の撮像において、従来法から得られる磁化率と一致することを確認した。

2) ボクセルベースQSM解析を用いた横断研究の結果

PD-MCI群において、鉄沈着量が有意に増加している領域が、基底核（被殻・淡蒼球・尾状核）や大脳皮質（中側頭回・楔前部・扁桃体）において認められた。さらに被殻はUPDRS part IIIと、扁桃体はOpen Essenceとそれぞれ正の相関関係を認めた。

【考察】

我々の用いたボクセルベースQSM解析により脳内磁化率変化の網羅的な画像統計解析を可能になった。この解析法は、従来困難であった脳表における磁化率の定量解析が可能にした特徴がある。また鉄沈着が認められた領域が、認知機能や運動機能、嗅覚機能に関与していたことから、本解析法が背景病理を可視化した可能性が期待される。更には、このボクセルベースQSM解析を用いてパーキンソン病患者を対象に

横断研究を実施し、異常脳内鉄沈着が軽度認知機能障害の段階からすでに生じている可能性が間接的に実証できた。以上より、ボクセルベース QSM 解析は、パーキンソン病に伴う認知機能障害の早期診断に役立つ画像バイオマーカーとして有用であると考えられた。生体脳での α -シヌクレインの画像化が困難である現在、本研究の位置づけは極めて重要である。

【審査の内容】約 20 分間のプレゼンテーションの後に、主査：間瀬光人教授より、MRI 撮像法などの解析法の理論的背景、 α -シヌクレインの代謝と認知症疾患病態との関係などについて計 5 項目の、また第 1 副査：飛田秀樹教授より QSM と変性疾患との関係、扁桃体での変化の意義、今後の展開などについて計 9 項目の、第 2 副査：道川誠教授より α -シヌクレインの凝集・沈着の病態や意義、パーキンソン病診断へ応用についてなど計 10 項目の質問があった。これらの質問に対して、申請者から適切な回答が得られ、学位論文の内容に対する理解も十分であると判断した。したがって、本申請者は博士（医学）の学位を授与するに値すると判定された。

論文審査担当者	主査	間瀬	光人	教授	副査	飛田	秀樹	教授・道川	誠	教授
---------	----	----	----	----	----	----	----	-------	---	----